

СИНДРОМ ФЕЛТИ

С.А. Введенский, У.А. Халилова, В.В. Скворцов, докт. мед. наук, Ю.А. Белова

Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 400066, Волгоград, площадь Павших Бойцов, д. 1

E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Приводится описание синдрома Фелти, одного из вариантов системного течения ревматоидного артрита у взрослых. Частота заболеваемости синдромом Фелти среди больных ревматоидным артритом составляет от 1 до 5%. При этом чаще всего данный синдром проявляется у женщин старше 40 лет.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Фелти, лечение, симптомы, классификация ревматоидного артрита, осложнения, системные проявления.

Для цитирования: Введенский С.А., Халилова У.А., Скворцов В.В., Белова Ю.А. Синдром Фелти. Медицинская сестра. 2019; 21 (7): 28–32.
<https://doi.org/10.29296/25879979-2019-07-06>



Этиология и патогенез

Синдром Фелти (СФ) был описан в 1924 г. Его характеризуют поражения суставов, гранулоцитопения, спленомегалия, пигментация на коже конечностей, анемия и тромбоцитопения. Сам по себе ревматоидный артрит (РА) является заболеванием неизвестной этиологии, которое проявляется хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев – характерными внесуставными поражениями. Около 40% больных РА через 5 лет становятся нетрудоспособными. Далеко не у всех пациентов с диагнозом РА развивается синдром Фелти. В костном мозге у здорового человека непрерывно продуцируются белые кровяные клетки. У пациентов с таким синдромом, несмотря на достаточно низкую циркуляцию, также образуются лейкоциты. Они могут в избыточном количестве скапливаться

в селезенке [9]. При этом доказана генетическая предрасположенность к данному синдрому, выявлена ассоциация с HLA-DRw4 [2].

В патогенетических механизмах отмечено формирование на фоне РА антигранулоцитарных антител, объясняющее гранулоцитопению. Цитопении могут быть обусловлены применением цитостатиков, а также гиперспленизмом.

Классификация ревматоидного артрита

По форме:

- серопозитивный;
- серонегативный;
- особые клинические формы: синдром Фелти; болезнь Стилла;
- вероятный.

По клинической стадии:

- очень ранняя стадия – до 6 нед;
- ранняя стадия – длительность 6 мес;
- развернутая стадия – более 1 года болезни (не с момента постановки диагноза, а с появления первых симптомов);
- поздняя стадия – более 2 лет; наблюдаются эрозивные изменения.

Определение степени активности:

- DAS 28 < 2,6 – ремиссия;
- DAS 28 2,6–3,2 – низкая;
- DAS 28 3,3–5,1 – умеренная;
- DAS 28 > 5,1 – высокая.

Критерии постановки диагноза ACR (1987)

- Утренняя скованность > 1 ч (в течение 6 нед).
- Припухлость более 3 суставов.
- Артриты суставов кисти (более 6 нед).
- Симметричные артриты.
- Рентгенологические признаки (сужение суставной щели, наличие эрозий суставного хряща).
- Подкожные узелки.
- Наличие ревматоидного фактора.

Для постановки диагноза ACR положительными должны быть 4 критерия.

В клинической картине синдрома Фелти преобладает поражение суставов, которое характерно для РА; системные проявления наблюдаются

в большинстве случаев, чаще появляются подкожные узелки, нередко присоединяется синдром Шегрена, лимфаденопатия, полиневропатия, серозиты, пигментация голеней, а также выявление на них язвенных дефектов, эписклерит, гепатомегалия, возможно развитие портальной гипертензии.

Лабораторные показатели: повышение СОЭ нейтропения $<1,5 \cdot 10^9$, ревматоидный фактор в высоких титрах; появление АНПА (антинейтрофильные перенуклеарные антитела), возможно увеличение щелочной фосфатазы и трансаминаз.

При исследовании костного мозга возможно обнаружение нормального костного мозга, нормального количества мегакариоцитов и гиперплазию миелоидного ростка с нарушением созревания.

Как правило, синдром Фелти развивается на фоне длительно текущего деструктивного РА. Поэтому диагностика синдрома Фелти связана с постановкой диагноза РА как такового и обнаружением нейтропении с последующим исключением других патологий, которые могли бы привести к данному состоянию. Кроме того, необходимо помнить, что пациенты с ранее установленным диагнозом РА принимали цитостатики, вследствие чего возможна лекарственная цитопения [10].

Наиболее опасные осложнения синдрома Фелти:

- разрыв селезенки;
- интеркуррентные инфекции;
- портальная гипертензия с желудочно-кишечным кровотечением;
- лекарственная панцитопения.

Лечение

Общие рекомендации. Лечение рассматриваемого синдрома неотделимо от лечения РА, так как синдром Фелти является особой формой РА.

Цель терапии РА – достижение ремиссии низкой активности или же ремиссии заболевания (А), при этом должна сохраняться тенденция к снижению риска возникновения коморбидных состояний (С).

Основное место в терапии РА занимает медикаментозная терапия, включающая в себя:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики;
- глюкокортикоиды (ГК);
- синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП);
- препараты таргетной терапии (ингибиторы JAK-киназ).

В свою очередь вся медикаментозная терапия подразделяется на: болезнь-немодифицирующие препараты (НПВП, ГК); болезнь-модифицирующие препараты (базисные противовоспалительные препараты – БПВП, генно-инженерные биологические препараты – ГИБП, препараты таргетной терапии).

Лечение глюкокортикоидами рекомендуется только в случае средней или высокой активности ревматического процесса, при этом терапия должна осуществляться в комбинации с БПВП, в частности с метатрексатом (МТ) – bridge терапия. Необходима профилактика возможных осложнений глюкокортикоидов. Применение ГК при РА должно быть ограничено строгими показаниями и осуществляться только по назначению ревматологов.

Лечение БПВП следует назначать всем без исключения пациентам с момента постановки диагноза.

Контроль эффективности терапии проводится каждые 1–3 мес, по результатам исследований возможна корректировка лечения. На схему лечения также влияет активность заболевания (А); действие БПВП и ГИБП; прогрессирование суставной деструкции оценивается каждые 6–12 мес при раннем РА (В) и каждые 12 мес при развернутом РА. Стадия деструкции принимается во внимание при выборе терапии, независимо от клинической активности РА (С).

При выборе терапии БПВП и ГИБП учитывается длительность заболевания (<6 мес – ранняя стадия; >6 мес – развернутая стадия) и наличие факторов неблагоприятного прогноза (ревматоидные узелки, васкулит, синдром Фелти, положительные результаты определения РФ и АЦЦП, а также увеличение СОЭ и СРБ) (С).

Лечение стандартными БПВП. Метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» и препаратом «первой линии» лечения РА и СФ с доказанной эффективностью и безопасностью (А). У пациентов, впервые начавших лечение МТ, соотношение эффективности/безопасность/стоимость склоняется в сторону монотерапии МТ по сравнению с другими методами терапии (например, комбинацией с другими БПВП или монотерапией ГИБП) (А).

Если применение МТ невозможно (аллергическая реакция и т.д.) назначаются лефлуномид/сульфасалазин (А).

При назначении МТ следует учитывать наличие факторов риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), необходимы лабораторные исследования (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), исследование маркеров вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С). Пациент должен знать о возможных побочных эффектах терапии.

Лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с увеличением по 5 мг каждые 2–4 нед до 20–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (В). При терапии метотрексатом необходим прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю (А). В начале лечения или при увеличении дозы МТ следует определять АЛТ/АСТ, креатинин; общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациента (С). Терапия метотрексатом должна быть прекращена при увеличении концентрации АсАТ/АлАТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновлять лечение необходимо с более низкой дозы при нормализации показателей, если же увеличение концентрации АсАТ/АлАТ более стойкое, необходим более тщательный подбор дозы.

У пациентов с ранним РА и неблагоприятным прогнозом ФР, у которых заболевание протекает с высокой активностью или же у пациентов, резистентных к монотерапии метотрексатом, целесообразно назначение комбинации МТ с другими БПВМ (лефлуномид, сульфасалазин или гидроксихлорохином).

Комбинированную терапию МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НР (гастроэнтерологические и печеночные) (В); комбинированная терапия МТ с ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП.

Применение генно-инженерных биологических препаратов. Для лечения РА и СФ используются следующие ГИБП:

- ингибиторы ФНО- α – инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, цертолизумаб пегол – ЦТЗ, голимумаб – ГЛМ;
- препараты, воздействующие на клеточное звено, – абатацепт – АБА (действие на Т-лимфоциты), ритуксимаб – РТМ (анти-В-клеточный препарат);
- блокаторы рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаб – ТЦЗ.
- ГИБП применяют при недостаточности монотерапии метотрексатом или его комбинации с другими БПВП – сохранение умеренной или высокой активности РА и СФ, с учетом того, что вышеуказанные препараты применялись в адекватных дозах в течение 3 мес и более. При РА препаратами выбора является группа ингибиторов ФНО- α ; при СФ – ритуксимаб.

Для повышения эффективности терапии ГИБП и снижения иммуногенности некоторых

препаратов их применяют в комбинации с метотрексатом.

Если МТ не переносится пациентом, тогда возможна монотерапия ингибиторами ФНО- α (АДА, ЭТЦ, ЦЗП), блокатором ИЛ-6Р (ТЦЗ) или комбинированная терапия ГИБП в сочетании с другими стандартными БПВП (В); целесообразно также назначение ГИБП.

Если первый препарат из группы ингибиторов ФНО- α оказался недостаточно эффективным, следует применить другой препарат этой же группы (в случае, если пациент не получал МТ) или же препарат из группы ГИБП с другим механизмом действия.

У пациентов, резистентных к стандартным БПВП, в качестве первого ГИБП возможно назначение АБЦ, ТЦЗ или РТМ, которые не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО- α (А).

У пациентов, резистентных к АБЦ, РТМ или ТЦЗ возможны следующие терапевтические решения: назначение любого ранее не применявшегося ГИБП или БПВП; применение новых противоревматических препаратов. В случаях множественной лекарственной резистентности может обсуждаться комбинированная терапия РТМ и ингибиторами ФНО- α , поскольку данные РКИ свидетельствуют об эффективности и приемлемой токсичности комбинированной терапии РТМ и ингибиторов ФНО- α в низких дозах.

В связи с возможностью образования при СФ В-клеточных не-Ходжскинских лимфом необходимо рассматривать В-клетки как перспективные при выборе терапии основного заболевания. Наиболее подходящим препаратом является ритуксимаб (Мабтера), который обладает анти-В-клеточным эффектом. Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. Препарат применяется в медицине с 1997 г. для лечения В-клеточных не-Ходжскинских лимфом, а в последние годы и для широкого круга аутоиммунных заболеваний [2].

CD20 молекула связана с особенностями дифференцировки В-клеток. Она была найдена на мембране ранних и зрелых лимфоцитов. Это позволяет заблокировать только тот пул клеток, который опасен для макроорганизма, но при этом никак не повреждается синтез «нормальных» антител организма. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20 антител с В-клетками.

Механизм действия ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях [4]

- Ослабление антигенпрезентирующей функции В-клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-клетками.
- Деструкция патологических герминативных центров: уменьшение образования аутоАт, В-клеток памяти, плазматических клеток.
- Истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов.
- Модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т-клеток.
- Активация Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25+).

Частота инфекционных осложнений

- 67% пациентов имели эпизоды >1 инфекции.
- Наиболее часто заболевания верхних дыхательных путей, включая фарингит (32%); мочевиная инфекция (11%).
- Оппортунистических инфекций, реактивации вирусной инфекции или туберкулеза не наблюдалось.

Все-таки на данный момент наиболее часто ритуксимаб применяют в том случае, когда ингибиторы ФНО- α неэффективны [8]. Кроме того, ритуксимаб может быть назначен при наличии противопоказаний для лечения ингибиторами ФНО- α , особенно если у пациента в анамнезе имеются лимфопролиферативные опухоли, ревматоидный васкулит. Если неэффективны ингибиторы ФНО- α , назначают ритуксимаб, который в большей степени подавляет активность воспаления суставов (уменьшение DAS28) [10]. Предварительный анализ результатов применения ритуксимаба при неэффективности одного из ингибиторов ФНО- α свидетельствует не только о клинических, но и существенных фармакоэкономических преимуществах лечения ритуксимабом по сравнению с назначением другого ингибитора ФНО- α [7].

Эффективность ритуксимаба при РА, включая синдром Фелти

- Монотерапия (уровень доказательности Ib).
- Комбинированная терапия (уровень доказательности Ia).
- Эффективность и длительность эффекта комбинированной терапии выше, чем монотерапии (уровень доказательности Ib).
- У «ответчиков» длительность эффекта после 1 курса ритуксимаба длится более 6 мес (уровень доказательности III).

- У пациентов с недостаточным эффектом БПВП и ингибиторов ФНО лечение ритуксимабом замедляет прогрессирование деструкции суставов (уровень доказательности Ib).

Таким образом, основное лечение ревматоидного артрита заключается в назначении базовых противовоспалительных препаратов, в частности метотрексата, который является «золотым стандартом». Однако лечение РА и его осложнений, а также других аутоиммунных заболеваний при помощи генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба, может быть не менее эффективным и безопасным. Внедрение данной группы препаратов имеет важное клиническое и теоретическое значение, так как позволяет снизить клиническую активность ревматоидного артрита и синдрома Фелти, а также более подробно изучить основные звенья патогенеза данной патологии.

Литература

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. РМЖ. 2007; 15 (26): 1958–63.
2. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1417–23.
3. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 143–50.
4. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология. 2006; 1–5: 55–8.
5. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). РМЖ. 2006; 25: 1778–82.
6. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 288.
7. Насонов Е.Л. Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 852.
8. Каратеев Д.Е. Современные возможности достижения клинической ремиссии при ревматоидном артрите. Трудный пациент. 2007; 11: 45–8.
9. Амирджанова В.Н., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данных российского регистра). Научно-практическая ревматология. 2009; 1: 73–8.
10. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2008; 2: 74–8.

FELTY'S SYNDROME

S.A. Vvedensky; U.A. Khalilova; V.V. Skvortsov, MD;
Yu.A. Belova

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400066, Russian
Federation

The paper describes Felty's syndrome (FS) as one of the special variants of systemic rheumatoid arthritis in adults. SF occurs in patients with rheumatoid arthritis in

the range from 1 to 5%. In this case, this syndrome most commonly manifests itself in women older than 40 years.

Key words: *rheumatoid arthritis; Felty's syndrome; treatment; symptoms; classification of rheumatoid arthritis; complications; systemic manifestations.*

For reference: Vvedensky S.A., Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Belova Yu.A. Felty's syndrome. *Meditinskaya Sestra*. 2019; 21 (5): 28–32.
<https://doi.org/10.29296/25879979-2019-07-06>